

学校编码: 10384

分类号_____密级_____

学号: 200325074

UDC _____

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

有机双过氧钒化合物的合成及其
与几种小分子相互作用研究

Syntheses of Organic Diperoxovanadates and
Interactions with Some Small Molecules

黄婷

指导教师姓名: 陈 忠 教授

专 业 名 称: 物理化学

论文提交日期: 2006 年 05 月

论文答辩时间: 2006 年 05 月

学位授予日期: 2006 年 月

答辩委员会主席: _____

评 阅 人: _____

2006 年 月

厦门大学学位论文原创性声明

兹呈交的学位论文，是本人在导师指导下独立完成的研究成果。
本人在论文写作中参考的其他个人或集体的研究成果，均在文中以明确方式标明。本人依法享有和承担由此论文而产生的权利和责任。

声明人（签名）：

年 月 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人完全了解厦门大学有关保留、使用学位论文的规定。厦门大学有权保留并向国家主管部门或其指定机构送交论文的纸质版和电子版，有权将学位论文用于非赢利目的的少量复制并允许论文进入学校图书馆被查阅，有权将学位论文的内容编入有关数据库进行检索，有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

本学位论文属于

1、保密（ ），在 年解密后适用本授权书。

2、不保密（ ）

（请在以上相应括号内打“√”）

作者签名：

日期： 年 月 日

导师签名：

日期： 年 月 日

目 录

中文摘要.....	i
英文摘要.....	iii
第一章 绪论.....	1
1.1 钒化合物的基本化学性质和生物效应.....	1
1.2 过氧钒化合物与小分子的相互作用.....	9
1.3 本论文工作的立题思路.....	17
参考文献	18
第二章 双过氧钒化合物与邻菲咯啉衍生物相互作用研究.....	25
2.1 双过氧钒化合物与 5,6-二甲基-1,10-邻菲咯啉的相互作用.....	25
2.2 双过氧钒化合物与 5-甲基-1,10-邻菲咯啉的相互作用.....	31
2.3 相互作用产物的理论研究.....	37
2.4 不同相互作用体系之间 ^{51}V NMR 谱的比较.....	44
2.5 本章小结.....	45
参考文献.....	46
第三章双过氧钒化合物与恶唑及组氨酸类化合物的相互作用研究...49	
3.1 双过氧钒化合物与恶唑的相互作用.....	49
3.2 双过氧钒化合物与组氨酸类化合物的相互作用研究.....	54
3.3 本章小结.....	62
参考文献.....	63
第四章回顾与展望.....	68
4.1 本文总结	68
4.2 今后的研究方向.....	69
获奖和论文发表情况.....	72
致谢.....	73

CONTENTS

Abstract in Chinese.....	i
Abstract in English.....	iii
Chapter 1 Preface.....	1
1.1 Aqueous Chemistry of Vanadate and its Bioeffect.....	1
1.2 Interactions between Peroxovanadates and Small Molecules.....	9
1.3 Main Bases of the Thesis.....	17
References.....	18
Chapter 2 NMR Studies on the Interactions between Diperoxovanadate and Substituted phenanthroline.....	25
2.1 Interactions between Diperoxovanadate and 5,6-dimethyl-1,10-phen.....	25
2.2 Interactions between Diperoxovanadate and 5-methyl-1,10-phen.....	31
2.3 Theory study on the reaction products.....	37
2.4 Comparison of ^{51}V NMR spectra of different interaction system.....	44
2.5 Conclusion.....	45
Reference.....	46
Chapter 3 NMR Studies on the Interactions between Diperoxovanadate and Oxazole and Histidine-like ligands.....	49
3.1 Interactions between Diperoxovanadate and Oxazole.....	49
3.2 Interactions between Diperoxovanadate and Histidine-like ligands.....	54
3.3 Conclusion.....	62
References.....	63
Chapter 4 Summary and Prospect.....	68
4.1 Summary.....	68
4.2 Prospect.....	69

Awards and Publication List.....72

Acknowledgments.....73

厦门大学博硕士论文摘要库

作者姓名：黄婷

论文题目：有机双过氧钒化合物的合成及其与几种小分子相互作用研究

作者简介：黄婷，女，1981 年 6 月出生，2003 年 9 月师从于厦门大学陈忠教授，于 2006 年 月获硕士学位。

中 文 摘 要

在过去的 20 年里，双过氧钒化合物的合成及其与小分子相互作用一直是化学和生物学研究的热点之一。本文在合成双过氧钒化合物的基础上，利用多核 (^1H 、 ^{13}C 、 ^{14}N 和 ^{51}V)、多维 (^1H - ^1H COSY、 ^{13}C - ^1H COSY 和 DOSY) 和变温 NMR 等谱学手段系统研究了相互作用前后体系中各物种的溶液结构，对一些实验现象进行了解释，探讨了相互作用的模式和规律。主要结果总结如下：

一、在溶液中原位合成双过氧钒物种(配体为 H_2O 或 D_2O)的基础上，利用多种 NMR 技术结合系统研究了双过氧钒和邻菲咯啉衍生物以及恶唑等有机配体的相互作用。通过核磁共振谱图分析得到了溶液结构的直接信息，对过氧钒化合物有机配体的所有碳氢信号进行了全归属，并在此基础上对它们的溶液立体结构进行了探讨。

二、在合成草酸双过氧钒的基础上，利用多种 NMR 谱学手段研究了双过氧钒和组氨酸类化合物的相互作用，在溶液中观察到 Gly-His 和 Gly-His-Gly 有机配体主要以其咪唑环上的 $\epsilon\text{-N}$ 与中心金属钒配位，这和从海洋生物 *Curvularia inaequalis* 分离出来的氯过氧化物酶(chloroperoxidase)的活性中心 His496 有着相同的配位方式。利用核磁共振中扩散排序(DOSY)技术，实现了混合物中各组分在样品管中的“虚”分离。由于 DOSY 的使用避免了繁琐的分离，因此它是一种非常有应用前景的研究混合物的谱学方法。

关键词：双过氧钒化合物；核磁共振；相互作用

Syntheses of Organic Diperoxovanadates and Interactions with Some Small Molecules

Ting Huang

ABSTRACT

In the past two decades, the interactions between peroxovanadates and organic ligands have attracted great interest in both chemistry and biology. In this work, multinuclear NMR (^1H , ^{13}C , ^{14}N and ^{51}V), multidimensional (DOSY, ^1H - ^1H COSY, and ^{13}C - ^1H COSY), and variable temperature NMR were utilized to study the above interaction systems. Through the combination of these methods, structures of all species in interaction systems were obtained and a better understanding of the experimental phenomena was achieved. These studies shed some light on the essence of the vanadium-contained enzyme such as chloroperoxidase. The main conclusions are summarized as follows:

1. Multinuclear NMR, multidimensional and variable temperature NMR techniques were used to study the interactions between diperoxovanadates and small organic molecules such as substitute phenanthroline and oxazole. Their stereochemical structures in solution were discussed according to the NMR signals of the organic ligands. All ^1H and ^{13}C peaks were completely assigned and the predominant interaction pattern of these complexes was proposed.

2. NMR study on the interactions between diperoxovanadates and histidine-like ligands shows that Gly-His and Gly-His-Gly coordinates to vanadate(V) by its $\epsilon\text{-N}$, which is the same as His496 in the active site of chloroperoxidase from the fungus *Curvularia inaequalis*. It is worth mentioning that DOSY can be used to analyze the chemical structures and components of mixtures without chemical separation. This makes it important for the investigation of complicated mixtures avoiding time-consuming separation and

purification that may destroy the inspected system.

Keywords: diperoxovandates; nuclear magnetic resonance;
interactions

厦门大学博士论文摘要库

第一章 绪论

1830 年, 瑞典科学家 Sefstrom 发现了化学元素钒(Vanadium)。钒是元素周期表第四周期、第 VB 族过渡金属元素(原子量 50.94, 价电子 $3d^3 4s^2$)。自然界中的钒有两种同位素, 即 ^{50}V (丰度 0.24 %)和 ^{51}V (丰度 99.76 %)。钒在自然界广泛存在, 主要以钒硫矿、铅钒矿、钒酸钾铈矿、钒钛磁铁矿等形式存在于地壳, 但钒的分布比较分散, 因而提取和分离都较困难。钒有+2、+3、+4、+5 氧化价态, 以 +4、+5 价为常见价态。常见存在形式有氧化物和钒酸盐。氧化物中最重要也最稳定的是 V_2O_5 。钒酸盐主要以+5 价形式存在, 如钒酸钠(Na_3VO_4)、偏钒酸钠 (NaVO_3) 等。

金属钒有灵活的配位能力, 易与含 N、O、S 的化学基团配位形成种类繁多的各种含钒化合物(如钒的酯、酸酐、羧酸等配合物)。钒和钒化合物还可聚合形成多种多聚物。许多高价态钒化合物也用来选择性氧化碳氢化合物, 现作为一类重要的工业催化剂在工业和不对称合成中广泛应用, 一些钒化合物还可作为高温超导新材料^[1, 2]。

迄今为止, 钒的最引人注目的作用是降血糖作用。在 100 多年前, Lyonnt 等就发现了钒的降血糖作用, 他们给一些糖尿病患者每人口服 4~5mg 偏钒酸钠(SMV) 溶液, 结果发现有三分之二的患者血糖降低了。1979 年在脂肪细胞中发现钒酸盐能增加葡萄糖的转运和氧化等胰岛素样作用后, 加速了对钒降血糖作用的研究。Heyliger 等于 1985 年首先实验证明了钒衍生物对 I 型和 II 型糖尿病动物都有降血糖作用。对 I 型糖尿病动物, 口服钒酸盐后, 可观察到血糖和尿糖的下降, 且不伴有血清胰岛素水平增加。对 II 型糖尿病动物, 钒化合物作用有二: 一方面降低血糖, 另一方面可明显降低血浆胰岛素水平并提高葡萄糖耐受量。此外, 人们还发现钒是海藻中卤素过氧化酶(haloperoxidase)^[3-6]和细菌中固氮酶^[7]的活性中心或辅基的必需组分。这些里程碑式的发现, 使得人们对钒化合物生物效应的基础和应用研究激增。一方面不断加深对钒化合物生理药

删除的内容: (

删除的内容:)。

删除的内容: (

删除的内容:)。

删除的内容:

删除的内容:

删除的内容: 价到 +2 价

删除的内容: (+II, +III, +IV, +V 价)

删除的内容: 五

删除的内容: (

删除的内容:)。

删除的内容: ,

删除的内容: ~

删除的内容:

删除的内容:

删除的内容:

删除的内容:

删除的内容:

删除的内容: :

删除的内容: 在

删除的内容:

删除的内容: 在

删除的内容: ,

删除的内容: :

理作用本质的认识, 另一方面又陆续发现钒化合物具有其它药用价值, 如它在血糖代谢、心血管^[8]、泌尿代谢^[9]、脂类代谢^[10]、抗肿瘤^[11]和抑郁症疾病^[12]等方面的生物活性也逐渐得到认识。目前学术界已逐渐公认钒是生命体的一种必需微量元素。因此, 自八十年代以来钒化合物及其相关的钒化学已成为化学和生命科学领域的研究重点和热点之一^[13, 14]。

删除的内容: ,

1.1 钒化合物的基本化学性质和生物效应

1.1.1 钒化合物的基本化学性质

金属钒是一种银灰色金属, 纯钒具有延展性(不纯时质地较硬而脆)。钒的熔沸点较钛为高(熔点 $1890 \pm 10^\circ\text{C}$, 沸点 3380°C), 密度 5.96 g/cm^3 , 电负性 1.63。常温下, 钒化学活泼性较低, 不易氧化, 也不与盐酸和苛性碱作用, 但溶于氢氟酸、浓硫酸和硝酸。高温下, 钒可与大多数非金属元素反应, 也与熔融苛性碱发生反应: $2\text{V} + 5\text{O}_2 \rightarrow \text{V}_2\text{O}_5$ 。钒的溶液化学性质极为复杂。钒的价态可从 -3 变到 +5, 它在水溶液中的存在形式与溶液是否为敞开体系、酸碱度、共存的配体和浓度等因素有关。在标准生理条件下(pH = 3~7、有氧环境、水溶液和室温), 只有 +3、+4 和 +5 三种氧化态在动力学和热力学上可能存在, 见图 1.1.1^[15]。在生理条件下 +3 价的 V(III) 很不稳定, 可被空气中的 O_2 氧化成高价钒; +4 价的 V(IV) 相对于 V(V) 也较不稳定, 但在含还原剂的溶液中(如含 NADH 的细胞内)或在强酸性溶液中(如 pH < 3 时), 可存在含 +4 价钒的物种, 并通常以 VO^{2+} 的形式存在; 而 +5 价的 V(V) 的存在形式主要是含氧酸根。随溶液的 pH 值、总钒浓度等的变化, 钒酸化合物也出现极为复杂的变化。大多数情况下, 溶液中的钒酸化合物是以多种不同质子解离状态、不同聚合状态的混合物的形式存在的。

删除的内容: (

删除的内容:

删除的内容: $^\circ\text{C}$),

删除的内容: cm^2

删除的内容: (

删除的内容: -

删除的内容:),

删除的内容: (

删除的内容:)

删除的内容: (

删除的内容:),

删除的内容:

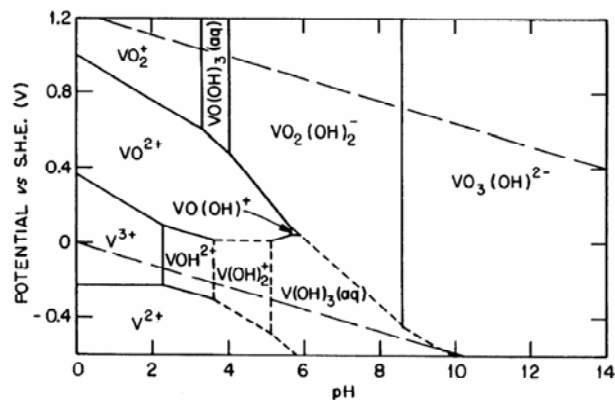
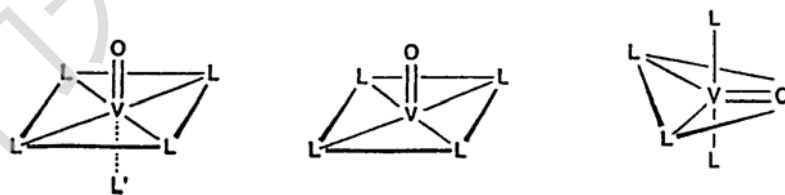


图 1.1.1 钒的氧化还原电势-pH 相关图。

起生理作用的钒酸化合物的价态主要是+4和+5价。V(IV)由于电荷较高，在溶液中没有 V^{4+} 的存在形式，通常以 VO^{2+} 存在；中性pH的还原溶液体系主要存在的+4价钒酸离子是 $[VO(H_2O)_4OH]^+$ 。 VO^{2+} 的配位能力很强，它也可与很多蛋白结合，易与含N、O和S的配体形成稳定的配位合物，存在四方锥、四方双锥和三角双锥等几何构型的物种，见图1.1.2。它能够与含氮杂环、磷酸盐、去质子的巯基、核苷酸等许多生物配体结合。 VO^{2+} 可与多肽中的羧基有强配位作用，与氨基弱配位。当巯基与羧基距离合适时（如半胱氨酸和谷胱甘肽），它们也可与之配位形成稳定的螯合物。一般地，肽链中包含许多可与 VO^{2+} 结合的部位，所以 VO^{2+} 与蛋白质生成的配合物相当稳定^[16]，结合常数在 $10^7 \sim 10^9$ L/mol间^[17]。由于V(IV)有一个未成对电子而具有顺磁性，并且ESR信号对周围化学环境比较敏感，因此 VO^{2+} 可作为蛋白研究中的有用的探针^[18]。

图 1.1.2 VO^{2+} 离子的配位方式。

+5 价的 V(V) 具有比其它价态的钒更为灵活的配位方式，它能形成四面体、八面体、三角双锥和五角双锥等立体构型的物种，因此 V(V) 的溶液化学性质也更为复杂。

一般地，V(V) 在水溶液中的存在形式通称为钒酸盐(Vanadate)。当总钒浓度小于 0.1 mmol/L 时，钒酸盐一般不发生聚合，主要以单体钒酸盐(V_1)形式存在；当总钒浓度超过 0.2 mmol/L 时，单体钒酸盐易可逆地聚合成二聚体(V_2)、环状四聚体(V_4)；超过 10 mmol/L 时，则可进一步生成环状五聚体(V_5)，见图 1.1.3。

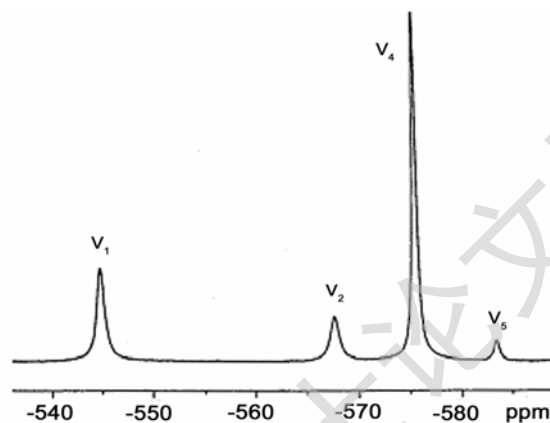


图 1.1.3 10 mmol/L 钒酸盐的 ^{51}V NMR 谱。

五价单体钒酸盐固态时呈四面体结构(V_1)，而在水溶液中则形成稳定且类似于磷酸盐(phosphate)的三角双锥结构 V_1^* 。随着 pH 值的变化，五价单体钒酸盐存在不同的解离形式；几个钒酸根之间也可通过成酐而聚合，如 pH = 3~6 时，钒酸根的主要存在形式是十聚体 $V_{10}O_{28}^{6-}$ (简写为 V_{10})。当 pH = 6~10 时，钒酸根的主要存在形式为二聚体(V_2)、环状四聚体(V_4 、 V_4' 和 V_4^*)和环状五聚体(V_5)等；当 pH > 10 时，则为阴离子单体(VO_4^{3-})，见图 1.1.4。

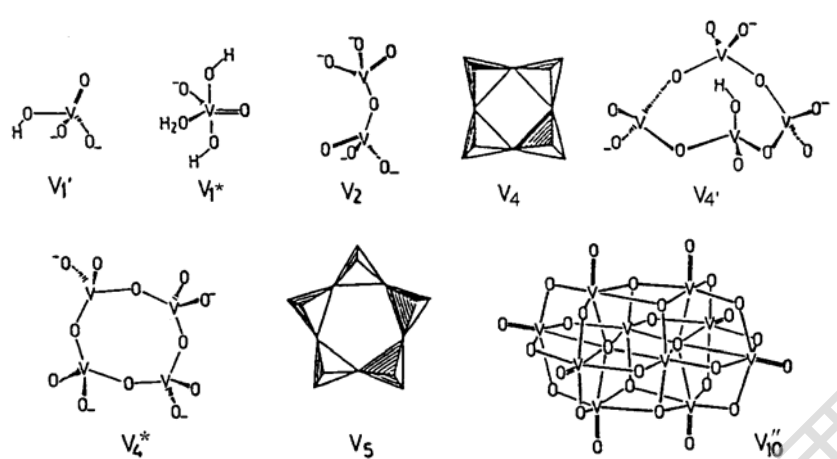


图 1.1.4 钒酸根单体、二聚体、四聚体、五聚体和十聚体的结构

1.1.2 含钒化合物的生物效应

糖尿病系一组由于胰岛素分泌缺陷及其生物学作用障碍引起的以高血糖为特征的代谢性疾病，按是否依赖胰岛素分为两型，即：胰岛素依赖型，简称 I 型；非胰岛素依赖型，简称 II 型，II 型主要是由胰岛素抵抗和分泌缺陷引起，占发病率的 90% 以上。它能引起一系列严重的并发症而导致各种脏器，尤其是眼、肾、神经及心血管系统的长期损害、功能不全和衰竭。目前我国糖尿病的患病率和病死率正在呈快速上升趋势，成为继心脑血管疾病、肿瘤之后的另一个严重危害人民健康的慢性非传染性疾病。但经典的治疗方法不尽如人意，如 I 型糖尿病用胰岛素注射治疗增加了患者精神与身体上的痛苦；II 型糖尿病所用的合成药，长期使用有一定的毒副反应。因此寻找高效、低毒、价廉的防治糖尿病药物一直是医药工作者关注的热点。

八十年代以来，不少学者发现许多金属钒化合物具有类胰岛素活性^[20-23]，如能像胰岛素一样促进血糖被肝脏和外周组织利用和促进肝糖原的合成，在血糖调节等方面能起到类似胰岛素的作用，口服给药实验也证明它对 I 型和 II 型糖尿病均有明显疗效。各国学者对血浆胰岛素水平、胰岛素受体功能和一些胰

删除的内容:

删除的内容: 1

删除的内容: 2

删除的内容: 2

删除的内容: ;

删除的内容:

删除的内容: 2

删除的内容: 1

删除的内容: 2

胰岛素作用后的受体效应进行深入的研究,大量实验结果表明高血糖动物口服钒化合物后,血糖浓度明显降低但血浆胰岛素水平未变,这也同时表明钒化合物的降血糖功效并不是通过刺激 β 细胞分泌胰岛素而发挥作用的^[24, 25]。另一方面,有机钒化合物的出现降低了毒性、提高了作用效力,使得钒化合物作为一种新型降糖药应用于临床成为可能。研究表明不论是+4 价还是+5 价,不论是简单离子还是稳定的配合物,从最简单的钒酸钠和硫酸氧钒到各种含钒配合物(包括单核和多核配合物)都有一定的降糖作用^[25-47],但是活性差别明显,从这些化合物的结构中尚不能得出结构与活性的关系^[48]。

在具有类胰岛素作用的含钒化合物中,有三类化合物受到较多的注意:简单的钒酸盐、四价钒的螯合物和五价钒的过氧化物。最早发现的类胰岛素钒化合物是简单的钒酸盐,如+5 价的 NaVO_3 和 NaVO_4 , +4 价的 VO_2 等。用目前通用 Streptozotocin(链尿佐霉素 STZ)和 Biobreeding (BB)糖尿病模型做动物实验,结果显示这些含钒化合物都具有降血糖作用,一些临床实验也给出肯定的结果,但这些化合物在体内吸收度较差且毒副作用大,因此人们转向合成其它活性强、易吸收、水溶性好、低毒性和稳定的含钒化合物。目前,研究最多、最引起兴趣的此类化合物有: BMOV [Bis(matolato)oxovanadium(IV), $\text{VO}(\text{ma})_2$]^[49]、VPA [oxobis(picolinato)vanadium]、VO-MPA [Bis(methylpicolinato)-oxovanadium]^[50, 51]、VCME [Vana-dylbis-(cysteine methyl ester)]^[52]、V-P [oxobis(pyrrolidine-N-carbodithioato) vanadium]^[53] 和 VO-SALEN [N, N'-Disalicylidineethylenediamine] oxovanadium^[54]等等,见图 1.1.5。

过氧钒化合物^[55,56]是一类主要以钒酸盐 $[\text{V(V)}]$ 和过氧化氢为原料合成并带有过氧键的含钒化合物,中心金属钒上常带 1 个或 2 个过氧根,即形成 Monoperoxo-和 Diperoxo-含钒物种(见图 1.1.6);在合适条件下,中心金属钒甚至可带 3 或 4 个过氧根,所以过氧钒物种的结构通式可表示为 $[\text{OV}(\text{O}_2)_{1-4}\text{L}]^n$,其中心金属钒特别喜欢与含富电子的 N 和 O 等原子形成配键,目前报道的双过氧钒化合物晶体约有十个。

删除的内容: 研究表明不论是+4 价还是+5 价

带格式的: 字体: Times Roman

带格式的: 字体: Times Roman

删除的内容: (

删除的内容:)

删除的内容: -36],

删除的内容: 如五价的

删除的内容: 四价的

删除的内容: (

删除的内容:)

删除的内容: (

删除的内容:);

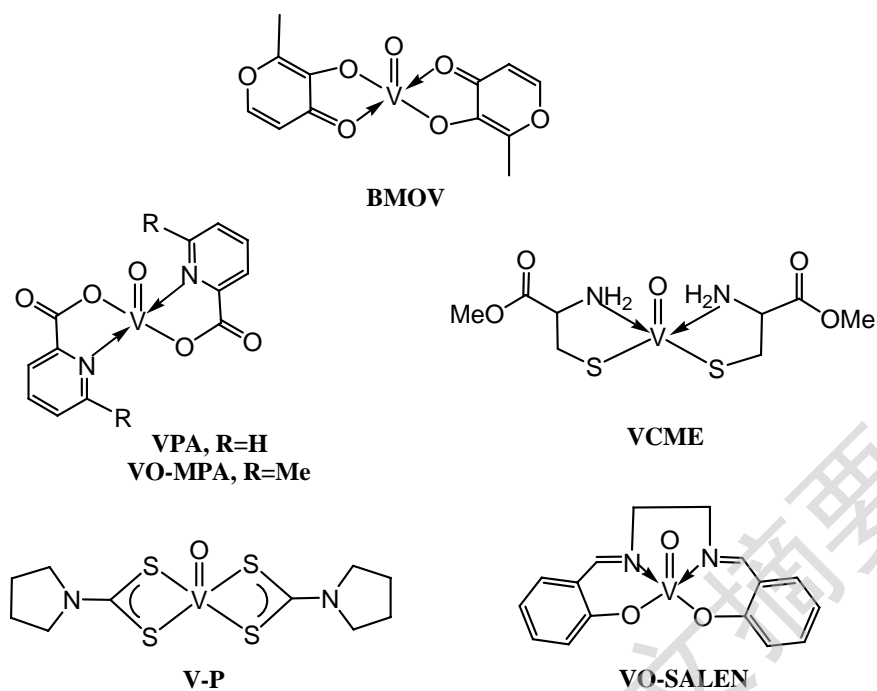


图 1.1.5 一些具有类胰岛素功能的钒化合物结构



图 1.1.6 单、双过氧钒物种, LL' 指配体

开发金属钒化合物为口服降血糖药物时,一个不可忽视的事实是要考虑此类化合物对人体的毒副作用^[57, 58]。一般来说,通过呼吸作用吸入的含钒物种对人的毒副作用很大,口服含钒化合物的毒副作用则依动物种属和给药途径等的不同而不同。研究表明:对某些低等动物来说,金属钒化合物的毒性反应很强;但对人类等哺乳动物而言,此类化合物口服时的毒性相对较低,主要症状表现

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库